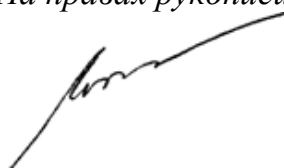


На правах рукописи



Нгуен Фи Лонг

**СИНТЕЗ АМФИФИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ
П-ТРЕТ-БУТИЛ(ТИА)КАЛИКС[4]АРЕНОВ И МОДЕЛЬНОГО П-ТРЕТ-
БУТИЛФЕНОЛА СО СЛОЖНОЭФИРНЫМИ И АМИДНЫМИ
ФРАГМЕНТАМИ**

02. 00. 03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Казань – 2013

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического института им. А.М.Бутлерова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» министерства образования и науки Российской Федерации и в лаборатории Химии каликсаренов ФГБУН ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор, член-корр. РАН
Антипин Игорь Сергеевич

Официальные оппоненты: **Давлетбаева Ильсия Муллаяновна**
доктор химических наук, профессор кафедры
технологии синтетического каучука Казанского
национального исследовательского технологического
университета (КНИТУ)

Галкина Ирина Васильевна
доктор химических наук, профессор кафедры
высокомолекулярных и элементоорганических соединений
КФУ/Химического института им. А.М. Бутлерова

Ведущая организация: **Чувашский государственный университет имени
И.Н. Ульянова**

Защита состоится 19 декабря 2013 года в 14 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д 212.081.30 в ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 8, Химический институт им. А.М. Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского Казанского (Приволжского) федерального университета.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим присылать по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, КФУ, Химический институт им. А.М. Бутлерова или по электронной почте mkazymova@yandex.ru.

Автореферат разослан « » ноября 2013 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат химических наук, доцент



М.А. Казымова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы: Одним из интенсивно развиваемых в настоящее время направлений в органической и супрамолекулярной химии является разработка наноразмерных амфифильных соединений, способных к формированию супрамолекулярных систем для молекулярной биологии, косметической, пищевой промышленности, улучшения биодоступности и адресной доставки лекарств, а также нефтехимии и катализа.

Каликсарены, получаемые в одну стадию, являются удобными молекулярными платформами для конструирования на их основе пространственно предорганизованных структур, обладающих ярко выраженными рецепторными и амфифильными свойствами. Широкие возможности модификации каликсаренов позволяют создавать большой спектр прекурсоров для синтеза более сложных наноразмерных структур, в частности, конъюгатов с различными по гидрофильно-гидрофобным свойствам соединениями. Большой интерес в этом отношении представляют полиэфирополиолы – производные алкилфенолов или жирных спиртов, широко используемые в промышленности и научных исследованиях в качестве неионогенных ПАВ.

Полиоксиэтильные производные каликсаренов способны эффективно солюбилизовать в воде малорастворимые лекарственные препараты – стрептоцид, ксимедон и другие – с образованием наночастиц, имеющих размеры в пределах от 4 до 195 нм. Композиции на основе оксиэтилированных каликсаренов могут быть также использованы для обработки эмульсий минеральных масел и воды, например, нефтяных эмульсий, часто встречающихся в производстве, обработке и переработке сырой нефти.

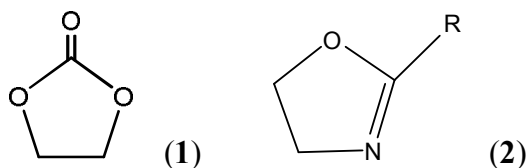
Основной метод синтеза полиоксиэтильных производных – взаимодействие фенолов или каликсаренов с окисью этилена. Однако, окись этилена является высокотоксичным и легко воспламеняющимся соединением, что требует при работе с ней использования специального оборудования и выполнения жестких требований техники безопасности. В связи с этим, несомненный интерес представляет поиск альтернативных методов синтеза полиоксиэтилированных производных с возможностью их синтеза в лабораторных условиях. Другим серьезным недостатком этих соединений является их медленная биodeградация в природных условиях, связанная с наличием в гидрофильной части молекулы С-О-С-связей (простой эфир), трудно подвергающихся гидролитическому расщеплению.

Актуальной задачей является поиск путей синтеза амфифильных производных фенолов и каликсаренов, не требующих использования агрессивных соединений и приводящих к образованию продуктов, легко деградируемых в окружающей среде с образованием небольших фрагментов, не обладающих поверхностно-активными свойствами. Такие производные могут быть получены за счет введения легко гидролизующихся эстеразами/липазами и пептидазами/ацилазами сложноэфирных и амидных групп, соответственно.

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического института им. А.М.Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета и в лаборатории Химии каликсаренов Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, является частью исследований в соответствии с научным направлением “Наноструктурированные материалы нового поколения: моделирование, синтез, молекулярное распознавание и диагностика биологически значимых соединений”, работа поддержана Российским фондом фундаментальных

исследований (гранты 10-03-00728 “Новые фосфор-, серосодержащие лиганды и их комплексы “гость-хозяин” на основе функционализированных амидов и (тия)каликс[4]аренов: дизайн, структура, самосборка наноразмерных частиц”, 13-03-01005 “Полидентатные наноразмерные лиганды на платформе (тия)каликс[4]аренов: синтез, распознавание и формирование супрамолекулярных агрегатов”, программой №6 ОХНМ РАН “Химия и физико-химия супрамолекулярных систем и атомных кластеров”.

Целью работы является разработка подходов к синтезу амфифильных соединений на основе каликс[4]аренов и модельных фенолов, содержащих сложноэфирные и амидные фрагменты в гидрофильной части молекулы. В качестве реагентов для введения указанных функциональных групп было предложено использовать два гетероциклических соединения: этиленкарбонат **1** и 2-замещенные оксазолины **2**, которые способны к раскрытию циклической системы под действием нуклео- или электрофильных реагентов с образованием сложноэфирных или амидных фрагментов.



Научная новизна работы. Показано, что этиленкарбонат может быть использован в качестве реагента для получения полиоксиэтильных производных фенолов и каликс[4]аренов в условиях термического нагревания, а использование микроволнового облучения приводит к образованию новых олигомерных производных, содержащих в своем составе карбонатные фрагменты.

Установлены закономерности влияния размера катиона, соотношения реагентов на степень олигомеризации и соотношение этиленоксидных и этиленкарбонатных звеньев в продуктах реакции, проводимой при микроволновом облучении.

Впервые установлены продукты взаимодействия каликсаренов с 2-R-замещенными оксазолинами:

- при стехиометрическом соотношении реагентов каликсарен:оксазолин = 1:4 реакция останавливается на стадии образования тетра-*N*-ацетилэтиленимино производных каликсаренов, представляющих собой новый тип рецепторных молекул на каликсареновой платформе;
- при избытке оксазолина в реакционной смеси наблюдается образование олигомеров.

Показано, что введение этиленкарбонатных звеньев в гидрофильную часть классических этиленоксидных амфифилов практически не изменяет величины критической концентрации мицеллообразования (ККМ).

Установлено, что полученные олигомерные *N*-ацетилэтиленимино производные каликсаренов могут служить калибрантами для масс-спектрометрии как в положительной, так и в отрицательной областях ионизации.

Практическая значимость заключается в разработке методов синтеза ряда новых производных *n*-трет-бутилфенола и *n*-трет-бутил(тия)каликс[4]арена, установлении условий преимущественного образования этиленоксидных или этиленоксид-этиленкарбонатных фрагментов, а также в разработке метода синтеза тетразамещенных *N*-ацетилэтиленимино производных каликсаренов. Среди синтезированных олигомерных *N*-ацетилэтиленимино производных каликсаренов

были обнаружены калибранты для масс-спектрометрии. Этиленоксид-этиленкарбонатные производные *n*-трет-бутилфенола являются перспективными для использования в качестве биodeградируемых ПАВ.

Соответствие диссертации паспорту специальности.

Изложенный материал и полученные результаты по своим целям, задачам, научной новизне, содержанию и методам исследования соответствуют п.1 “Выделение и очистка новых соединений”, п.3 “Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул” паспорта специальности 02.00.03 – органическая химия и решают одну из основных задач органической химии - направленный синтез соединений с полезными свойствами или новыми структурами, а, точнее, амфифильных соединений на основе каликс[4]аренов и модельных фенолов, содержащих сложноэфирные и амидные фрагменты в гидрофильной части молекулы, и способных к легкой биodeградации в окружающей среде.

Личный вклад соискателя. Автор диссертации участвовал в постановке задач, решаемых в диссертационной работе, в экспериментальной работе по синтезу, установлению структуры новых и ранее полученных соединений, в обсуждении, обобщении полученных результатов, в написании статей, представлении докладов по теме диссертации на конференциях различного уровня.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на следующих конференциях: Всероссийская молодежная конференция «Химия поверхности и нанотехнология» (Казань, 10-11 октября 2012 г.); кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, пос. Репино, 17-21 июня 2013 г.); XX Всероссийская конференция «Структура и динамика молекулярных систем» и 11-я Международная школа молодых ученых «Синтез, структура и динамика молекулярных систем» (24-29 июня 2013, Яльчик); XI Международная конференция по химии и физикохимии олигомеров (Ярославль, 9-14 сентября 2013); итоговая научная конференция Химического института им. А.М.Бутлерова Казанского федерального университета (2013 г.).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 2 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК, а также 4 тезиса докладов, которые написаны в соавторстве с член-корр. РАН, д.х.н., проф. И.С. Антипиным, осуществлявшим руководство диссертационной работой, д.х.н., доцентом С.Е. Соловьевой, к.х.н. С.Р. Клешниной, а также академиком РАН А.И. Коноваловым, принимавшими активное участие в обсуждении результатов данной диссертационной работы.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 122 страницах машинописного текста, включает 57 рисунков, 16 таблиц. Состоит из введения, трех глав, основных результатов и выводов и списка цитируемой литературы, включающего 109 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

1. Взаимодействие *n*-трет-бутилфенола с этиленкарбонатом в условиях термического нагревания.

Основной метод синтеза полиоксиэтиленовых производных – взаимодействие фенолов с окисью этилена. Однако, окись этилена является высокотоксичным и легко воспламеняющимся соединением, что требует при работе с ней использования специального оборудования и выполнения жестких требований техники безопасности. В связи с этим, актуальной задачей является поиск альтернативных методов синтеза полиоксиэтильных производных.

Ранее, бис-гидроксиэтиловые эфиры были получены взаимодействием соответствующих бисфенолов с этиленкарбонатом в присутствии основания – карбоната калия. Образование продуктов оксиэтилирования можно объяснить тем, что взаимодействие фенольных гидроксильных групп с этиленкарбонатом и окисью этилена, теоретически, может протекать через один и тот же интермедиат **2** (рис. 1). При взаимодействии фенола с ЭК, первоначально образующийся интермедиат **2** (рис. 1) подвергается декарбоксилированию с образованием интермедиата **1**, который способен к дальнейшему взаимодействию с этиленкарбонатом и окисью этилена с образованием олигомерных продуктов (рис. 1).

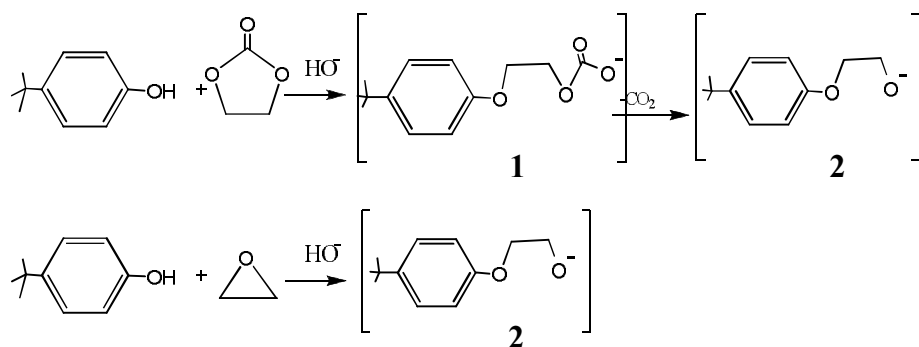


Рис. 1. Интермедиаты реакций этиленкарбоната и окиси этилена с *n*-*трет*-бутилфенолом.

Реакции этиленкарбоната с *n*-*трет*-бутилфенолом (Рис. 2) проводились в следующих условиях: растворитель – этиленкарбонат, температура - 160°C, время проведения реакции - 12-20 часов (до исчезновения по ТСХ исходного фенола), основание - карбонат калия или цезия, соотношение реагентов фенол:этиленкарбонат:основание = 1:10:(0.01-1).

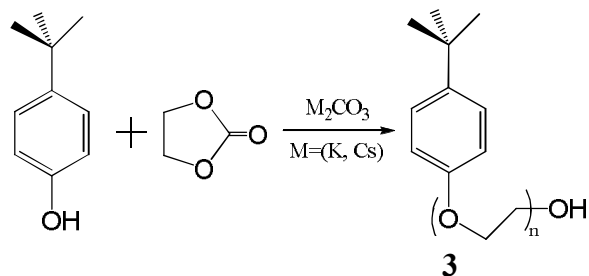


Рис. 2. Реакция *n*-*трет*-бутилфенола с этиленкарбонатом.

Из анализа хроматограммы (рис. 3а) видно, что в данных условиях при десятикратном избытке этиленкарбоната, в реакционной смеси содержатся в основном моно- ($n = 1$), ди- ($n = 2$), три- ($n = 3$) и тетраэтиленоксидные ($n = 4$) производные **3**, что было установлено по значениям пиков молекулярных ионов соответствующих фракций (рис. 3б, в). Данные ¹H ЯМР спектроскопии реакционной смеси свидетельствуют о том, что основными продуктами являются моно- и ди-оксиэтилированные производные **3**, тогда как соответствующие более высокомолекулярные соединения присутствуют лишь в небольшом количестве.

При соотношении реагентов *n*-*трет*-бутилфенол:этиленкарбонат:карбонат цезия = 1:10:1 методами хромато-масс-спектрометрии и ¹H ЯМР спектроскопии было установлено, что увеличение количества основания приводит к росту в реакционной смеси доли высокомолекулярных продуктов **3** со степенью оксиэтилирования от одного ($n = 1$) до семи ($n = 7$). Использование в качестве основания более дешевого

карбоната калия вместо карбоната цезия не влияет на степень оксиэтилирования получаемых продуктов.

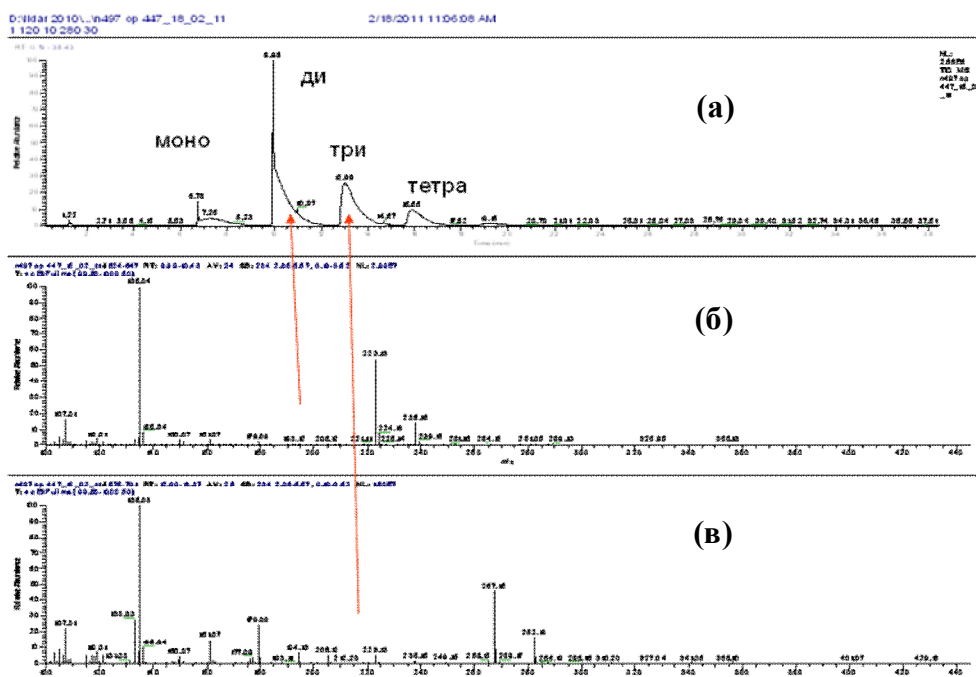


Рис. 3. Хроматограмма реакционной смеси при соотношении реагентов *n*-трет-бутилфенол:этиленкарбонат:карбонат цезия = 1:10:0.01 (а); масс-спектры второй (б) и третьей (в) фракций.

Таким образом, при проведении реакции *n*-трет-бутилфенола с этиленкарбонатом в условиях термического нагревания была показана возможность образования олигоэфиров в присутствии карбонатов как калия, так и цезия, причем с приблизительно одинаковой эффективностью. При увеличении количества основания растет доля высокомолекулярных продуктов. Однако, следует отметить, что, несмотря на достаточно высокую температуру проведения реакции (160⁰С) и значительное время реагирования (12-20 часов), олигомеры, соответствующие взятому избытку этиленкарбоната по отношению к фенолу (10:1), получить не удалось. Максимальная степень оксиэтилирования составила семь. Это свидетельствует о более низкой реакционной способности этиленкарбоната по сравнению с окисью этилена и необходимости применения современных методов активации химических реакций.

2. Взаимодействие *n*-трет-бутилфенола с этиленкарбонатом в условиях микроволнового облучения.

Известно, что использование микроволнового облучения позволяет существенно увеличить скорость проведения многих органических реакций. В связи с этим, было предпринято исследование данной реакции в условиях микроволнового облучения с целью оптимизации условий получения олигоэфирных производных.

При проведении реакции *n*-трет-бутилфенола с этиленкарбонатом (Рис. 2) в условиях микроволнового облучения (мощность 350 ватт) в специальном реакторе SEM MARS 5 с использованием в качестве основания карбоната калия при мольном соотношении реагентов *n*-трет-бутилфенол:этиленкарбонат:карбонат цезия = 1:25:0.8 в MALDI масс-спектре реакционной смеси (рис. 4а) наблюдается образование

продуктов с молекулярными массами от 300 до 2088 (что соответствует олигомерам с числом этиленоксидных звеньев от 3 до 44, если рассчитывать молекулярную массу как $M = M(\text{t-Bu-фенола}) + nM(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})$). Данный результат является неожиданным, если учесть, что реакцию проводили лишь при 25-ти кратном избытке ЭК по отношению к *n*-трет-бутилфенолу. Фактически, происходит образование продуктов с вдвое большей молекулярной массой, чем можно ожидать, если олигомерная цепь состоит только из этиленоксидных единиц. Данный факт можно объяснить только с тех позиций, что в условиях микроволнового облучения не происходит декарбоксилирование интермедиата **1** (Рис. 1), т.к. молекулярная масса этиленкарбонатного фрагмента $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ровно в два раза больше молекулярной массы оксиэтильного фрагмента $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$. По этой причине масс-спектр не позволяет различить эти группы.

После нагревания полученных соединений до 150°C в вакууме масляного насоса в MALDI спектрах наблюдается сдвиг молекулярно-массового распределения в сторону более низких масс (Рис. 4б), а из ИК спектра (Рис. 5) исчезает полоса, соответствующая валентным колебаниям карбонильной группы (1746 см^{-1}).

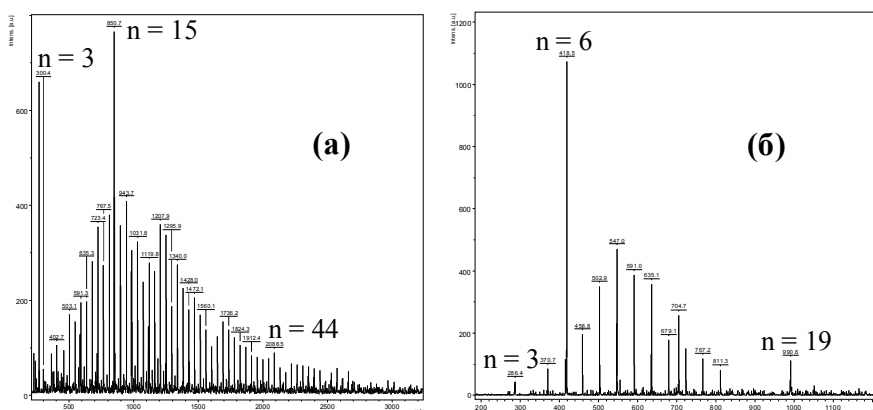


Рис. 4. MALDI масс спектры реакционной смеси при мольном соотношении *n*-трет-бутилфенол:ЭК:Cs₂CO₃ = 1:25:0.8 до (а) и после (б) нагревания до 150°C .

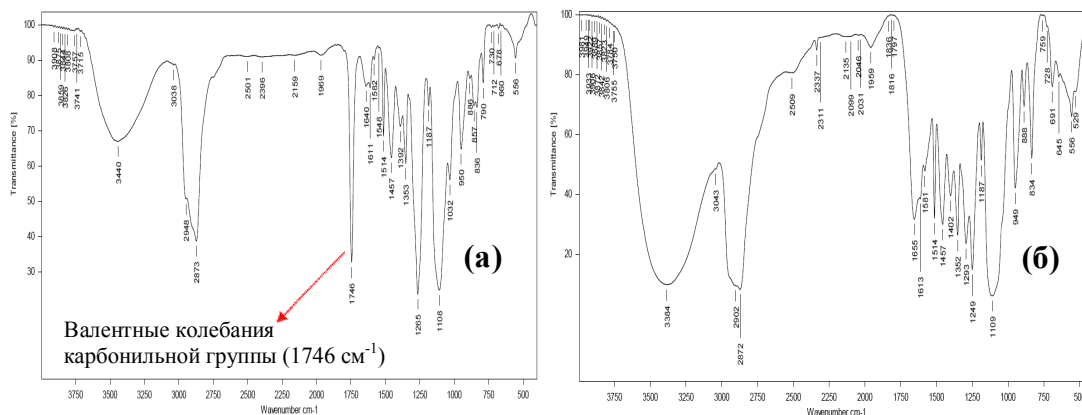


Рис. 5. ИК спектры реакционной смеси при мольном соотношении *n*-трет-бутилфенол:ЭК:Cs₂CO₃ = 1:25:0.8 до (а) и после (б) нагревания до 150°C .

Об образовании этиленкарбонатных фрагментов также свидетельствуют данные ¹H ЯМР спектроскопии реакционных смесей (Рис. 6) в условиях микроволнового облучения. Например, в ¹H ЯМР спектре реакционной смеси при соотношении реагентов *n*-трет-бутилфенол:этиленкарбонат:K₂CO₃ = 1:25:0.1, наряду с сигналами протонов 1, 2, 5 оксиэтильных групп при 4.1, 3.8 и 3.6 м.д., соответственно,

появляются два триплета, соответствующие протонам этиленкарбонатных фрагментов (3, 4) при 3.8 и 4.1 м.д.. По величинам интегралов пиков в ЯМР ^1H спектре (рис. 6) были рассчитаны степень конверсии, а также соотношения карбонатного и оксиэтильного фрагментов (x и y) в продукте реакции.

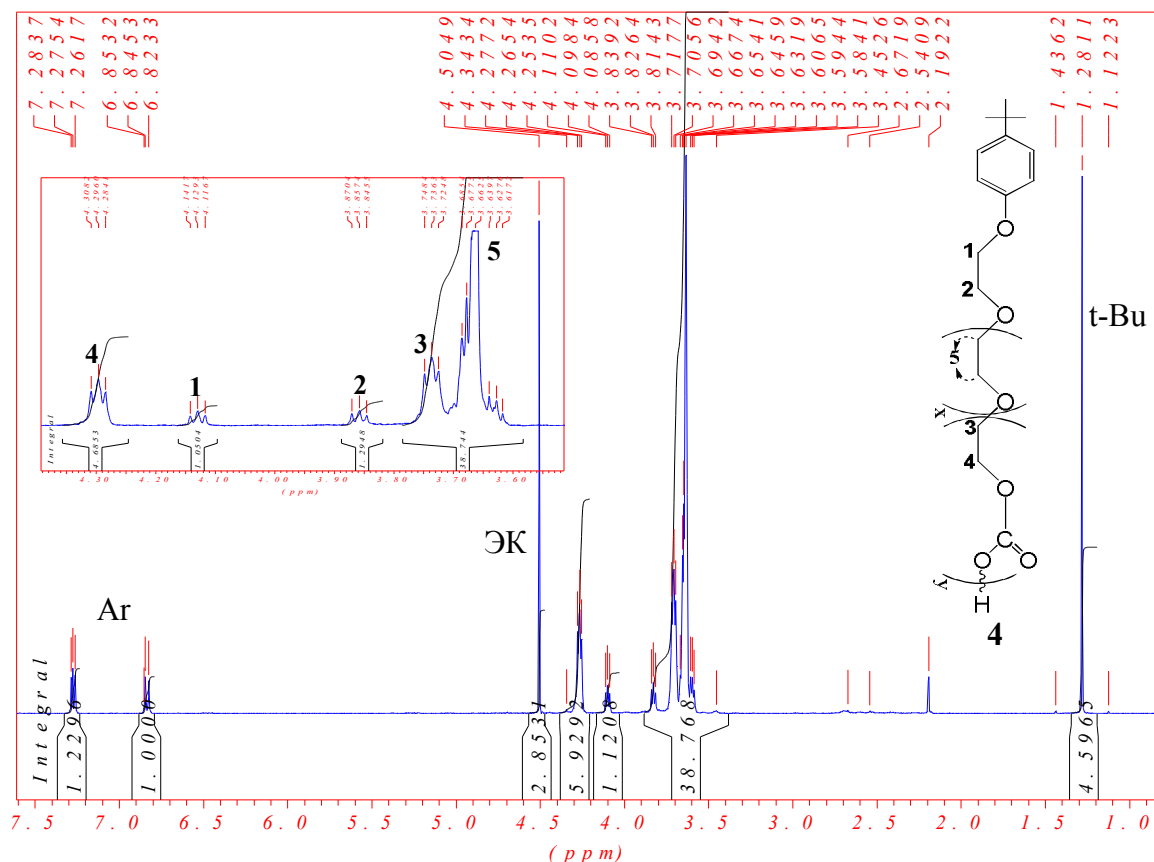


Рис. 6. ЯМР ^1H спектр реакционной смеси при мольном соотношении реагентов *n*-трет-бутилфенол:этиленкарбонат: $\text{K}_2\text{CO}_3 = 1:25:0.1$.

Таблица 1.

Данные по влиянию катиона используемого основания на степень конверсии этиленкарбоната в реакции с *n*-трет-бутилфенолом

| № | Основание | Соотношение Фенол:ЭК: M_2CO_3 | Степень конверсии (%) ^a |
|---|--------------------------|--|---------------------------------------|
| 1 | Na_2CO_3 | 1:20:0.8 | 77 |
| 2 | K_2CO_3 | 1:20:0.8 | 92 |
| 3 | Cs_2CO_3 | 1:20:0.8 | 98 |
| 4 | Na_2CO_3 | 1:10:0.4 | 42 |
| 5 | K_2CO_3 | 1:10:0.4 | 69 |
| 6 | Cs_2CO_3 | 1:10:0.4 | 83 |

^a по данным ^1H ЯМР спектроскопии

Было проанализировано влияние условий проведения данной реакции и соотношения реагентов на выходы и состав продуктов 4. Для изучения влияния катиона используемого основания на степень конверсии данной реакции был расширен круг исследуемых оснований, а именно, в него был включен карбонат

натрия. Оказалось, что при переходе от катиона натрия к катиону цезия степень конверсии увеличивается (Табл. 1). Следует отметить, что этот результат отличается от реакции *n*-трет-бутилфенола с ЭК в условиях термического нагревания, где влияние катиона используемого основания обнаружено не было.

Кроме того, в исследуемой реакции большое влияние на степень конверсии оказывает количество используемого основания (Табл. 2). Установлено, что оптимальным мольным соотношением *n*-трет-бутилфенол:основание является соотношение 1:0.1. С увеличением количества основания до соотношения 1:0.4 степень конверсии уменьшается на 9-15%. Возможно, это связано с увеличением вязкости гетерогенной реакционной смеси и, соответственно, меньшей диффузией реагентов при использовании большого количества основания.

Таблица 2.

Данные по влиянию количества основания на степень конверсии этиленкарбоната в реакции с *n*-трет-бутилфенолом (растворитель – этиленкарбонат, время проведения реакции – 3 часа, температура - 160⁰С).

| № | Основание | Соотношение Фенол:ЭК:М ₂ СО ₃ | Степень конверсии (%) ^a |
|---|---------------------------------|--|---------------------------------------|
| 1 | K ₂ CO ₃ | 1:10:0.05 | 82 |
| 2 | K ₂ CO ₃ | 1:10:0.1 | 84 |
| 3 | K ₂ CO ₃ | 1:10:0.4 | 69 |
| 4 | Cs ₂ CO ₃ | 1:10:0.05 | 91 |
| 5 | Cs ₂ CO ₃ | 1:10:0.1 | 92 |
| 6 | Cs ₂ CO ₃ | 1:10:0.4 | 83 |

^a по данным ¹H ЯМР спектроскопии

Было также изучено влияние количества этиленкарбоната на степень конверсии данной реакции (Табл. 3). В случае использования в качестве основания карбоната калия с увеличением количества этиленкарбоната от 5 до 25-кратного избытка по отношению к *n*-трет-бутилфенолу степень конверсии увеличивается от 45% до 88%. Этот факт также, наряду с уменьшением степени конверсии при увеличении количества основания, свидетельствует о том, что вязкость реакционной смеси играет важную роль. И лишь при использовании большого избытка этиленкарбоната (мольное соотношение *n*-трет-бутилфенол:этиленкарбонат = 1:50) степень конверсии уменьшается до 85% (при одинаковом времени проведения реакции).

Таким образом, в случае использования в качестве основания карбоната калия оптимальным является мольное соотношение *n*-трет-бутилфенол:этиленкарбонат 1:25. А в случае использования в качестве основания карбоната цезия, не наблюдается четкой зависимости степени конверсии от количества взятого в реакцию этиленкарбоната.

Таблица 3.

Данные по изучению влияния количества этиленкарбоната на степень конверсии этиленкарбоната в реакции с *n*-трет-бутилфенолом (растворитель – этиленкарбонат, время проведения реакции – 3 часа, температура - 160⁰С).

| № | Основание | Соотношение Фенол:ЭК: M ₂ CO ₃ | Степень конверсии (%) |
|----|---------------------------------|---|--------------------------|
| 1 | K ₂ CO ₃ | 1:5:0.05 | 45 |
| 2 | K ₂ CO ₃ | 1:10:0.05 | 82 |
| 3 | K ₂ CO ₃ | 1:20:0.05 | 85 |
| 4 | K ₂ CO ₃ | 1:25:0.05 | 88 |
| 5 | K ₂ CO ₃ | 1:50:0.05 | 85 |
| 6 | Cs ₂ CO ₃ | 1:5:0.05 | 75 |
| 7 | Cs ₂ CO ₃ | 1:10:0.05 | 91 |
| 8 | Cs ₂ CO ₃ | 1:20:0.05 | 89 |
| 9 | Cs ₂ CO ₃ | 1:25:0.05 | 88 |
| 10 | Cs ₂ CO ₃ | 1:50:0.05 | 90 |

Важной характеристикой образующихся олигомеров 4 является соотношение в них этиленкарбонатных и этиленоксидных фрагментов. Было изучено влияния катиона основания и времени проведения реакции на соотношение этиленкарбонатных и этиленоксидных фрагментов в реакционной смеси. Оказалось, что природа катиона используемого основания влияет на соотношение карбонатного и оксиэтильного фрагментов - при использовании в качестве основания карбоната калия увеличивается содержание этиленкарбонатного фрагмента в реакционной смеси. А увеличение времени реакции приводит к уменьшению содержания карбонатного фрагмента в реакционной смеси.

Таблица 4.

Влияние катиона основания и времени проведения реакции на соотношение карбонатного и оксиэтиленового фрагментов в продуктах реакции 4.

| № | Основание ^a | Время реакции (ч) | Содержание карбонатного фрагмента (y) | Содержание оксиэтильного фрагмента (x) | Соотношение карбонатного и оксиэтильного фрагментов (y/x) |
|---|---------------------------------|-------------------------|--|---|---|
| 1 | K ₂ CO ₃ | 1 | 1.5 | 3.7 | 0.41 |
| | | 2 | 1.8 | 4.6 | 0.39 |
| | | 3 | 1.8 | 5.0 | 0.36 |
| 2 | Cs ₂ CO ₃ | 1 | 1.8 | 4.9 | 0.36 |
| | | 2 | 2.0 | 5.8 | 0.34 |
| | | 3 | 2.1 | 6.2 | 0.33 |

^a Соотношение фенол:ЭК:M₂CO₃ = 1:10:0.4.

Таким образом, установлено, что при проведении реакции *n*-трет-бутилфенола с этиленкарбонатом в условиях микроволнового облучения образуются продукты с большей степенью олигомеризации, чем при проведении реакции в условиях термического нагревания, реакция протекает за более короткое время, а в продуктах, наряду с этиленоксидными, появляются также этиленкарбонатные фрагменты.

3. Взаимодействие *n*-трет-бутилкаликс[4]арена с этиленкарбонатом в условиях термического нагревания.

В данной работе была также исследована реакция *n*-трет-бутилкаликс[4]арена **5** с этиленкарбонатом в условиях термического нагревания (Рис.7). В отличие от рассмотренной выше реакции с *n*-трет-бутилфенолом, взаимодействие этиленкарбоната с каликсареном **5** потребовало использования дополнительного растворителя для того, чтобы достичь растворимости каликсарена в реакционной смеси. В качестве растворителей были выбраны смесь тетраглим/*o*-ксилол и дифениловый эфир.

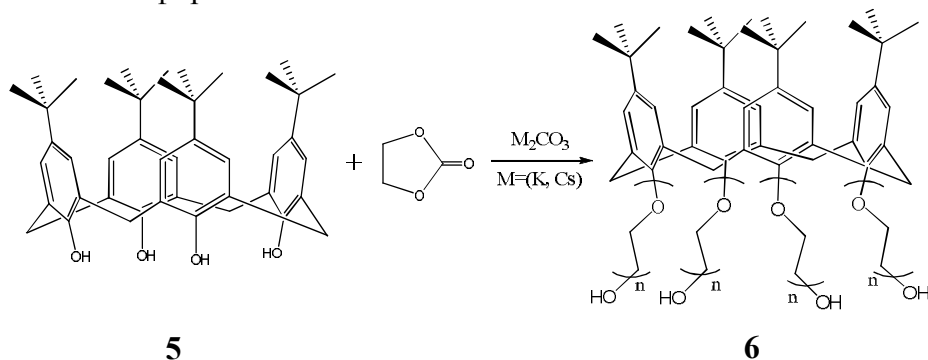


Рис. 7. Реакция *n*-трет-бутилкаликс[4]арена **5** с этиленкарбонатом.

Было показано, что при проведении реакции *n*-трет-бутилкаликс[4]арена **5** с ЭК в смеси тетраглим/*o*-ксилол с использованием в качестве основания карбоната цезия, увеличение времени реакции приводит к образованию олигомеров **6** с более высокими молекулярными массами (Табл. 5, №№ 3,4). В присутствии карбоната калия (Табл. 5, №№ 5,6) наблюдается четкая тенденция к уменьшению степени оксиэтилирования по сравнению с использованием в качестве основания карбоната цезия. По-видимому, увеличение степени оксиэтилирования продуктов реакции *n*-трет-бутилкаликс[4]арена **5** с ЭК при использовании более сильного основания карбоната цезия (вместо карбоната калия) связано с тем, что в СА имеется четыре реакционных центра (фенольные ОН группы), а не один реакционный центр, как в *n*-трет-бутилфеноле.

Проведение данной реакции в дифениловом эфире позволило поднять температуру до 250°C. В результате образовалась смесь олигоэфиров **6** со степенью оксиэтилирования 3-7 при восьмикратном избытке этиленкарбоната (Табл. 5, №№1,2), и было установлено, что увеличение времени реакции ведет к смещению молекулярно-массового распределения в сторону более высоких масс. Увеличение избытка этиленкарбоната до 44-кратного привело к образованию более высокомолекулярных продуктов, но, даже через 14 часов, образовывались лишь соединения **6**, содержащие от 4 до 10 оксиэтильных фрагментов (Табл. 5, №7). Интересно отметить, что по данным ЯМР ¹H спектроскопии в продуктах реакции с каликсареном отсутствуют этиленкарбонатные фрагменты. По-видимому, это связано с тем, что данная реакция проводилась в присутствии большего количества основания, чем в случае реакции с *n*-трет-бутилфенолом.

Для сравнения, в известном из литературы примере оксиэтилирования каликсарена **5** в присутствии трет-бутилата калия достигается введение от 2 до 9 оксиэтильных фрагментов при 24-кратном избытке этиленкарбоната.

Попытка провести реакцию *n*-трет-бутилкаликс[4]арена (ТКА) с ЭК в условиях, аналогичных реакции «классического» СА **5** с ЭК (растворитель–смесь

тетраглим/ксилол, основание–карбонат цезия), оказалась неудачной. Отсутствие информативных ^1H ЯМР и MALDI масс-спектров, а также потемнение реакционной смеси, свидетельствуют о том, что, при замене мостиковых метиленовых протонов в молекуле «классического» СА на мостиковые атомы серы в ТСА, каликсареновый макроцикл становится менее устойчивым при высокой температуре.

Таблица 5.

Степень оксиэтилирования каликсаренов **6** (по данным MALDI масс-спектрометрии)

| № | Растворитель | Основание | Условия реакции время/ температура | Мольное соотношение каликсарен 5 : этиленкарбонат, взятое для синтеза | Число этиленоксидных звеньев в одной молекуле | |
|---|---------------------------------|--------------------------|--|---|--|--------------------------|
| | | | | | Диапазон | Максимальное значение |
| 1 | Дифениловый эфир | Cs_2CO_3 | 3 ч, 250 $^\circ\text{C}$ | 1 : 8 | 3-6 | 3 |
| 2 | Дифениловый эфир | Cs_2CO_3 | 6 ч, 250 $^\circ\text{C}$ | 1 : 8 | 3-7 | 5 |
| 3 | Тетраглим- <i>о</i> -ксилол | Cs_2CO_3 | 3 ч, 200 $^\circ\text{C}$ | 1 : 8 | 3-8 | 4 |
| 4 | Тетраглим- <i>о</i> -ксилол | Cs_2CO_3 | 6 ч, 200 $^\circ\text{C}$ | 1 : 8 | 3-7 | 4, 7 |
| 5 | Тетраглим- <i>о</i> -ксилол | K_2CO_3 | 3 ч, 200 $^\circ\text{C}$ | 1 : 8 | 1-8 | 2, 3 |
| 6 | Тетраглим- <i>о</i> - ксилол | K_2CO_3 | 6 ч, 200 $^\circ\text{C}$ | 1 : 8 | 2-8 | 2, 3 |
| 7 | Тетраглим- <i>о</i> - ксилол | Cs_2CO_3 | 14 ч, 200 $^\circ\text{C}$ | 1 : 44 | 4-10 | 7 |

Таким образом, оксиэтилированные каликсарены, полученные при использовании в качестве основания карбонатов калия и цезия, имеют более высокую степень оксиэтилирования, чем при проведении реакции СА с ЭК при использовании в качестве основания *трет*-бутилата калия. Наибольшая глубина превращения достигается в присутствии карбоната цезия. Однако, даже при проведении данной реакции в течение 14 часов, степень оксиэтилирования не соответствует взятому в реакцию количеству этиленкарбоната.

4. Взаимодействие *n*-трет-бутилкаликс[4]арена с этиленкарбонатом в условиях микроволнового облучения.

Для оптимизации методики синтеза оксиэтилированных производных были проведены реакции *n*-трет-бутилкаликс[4]арена **5** с этиленкарбонатом (Рис. 7) в условиях микроволнового облучения при различных соотношениях реагентов и основания.

Было установлено, что микроволновое облучение значительно ускоряет реакцию СА с ЭК, а также влияет на структуру образующихся продуктов. Так, методом MALDI масс-спектрометрии было показано, что при проведении данной реакции в течение трех часов в условиях микроволнового облучения образуются продукты с большей степенью оксиэтилирования (Рис. 8б), чем в условиях термического нагревания (Рис. 8а) в течение 15 часов. По данным ЯМР ^1H и ИК спектроскопии, в продуктах реакции отсутствуют этиленкарбонатные фрагменты, что свидетельствует

о том, что и в условиях микроволнового облучения происходит полное декарбоксилирование.

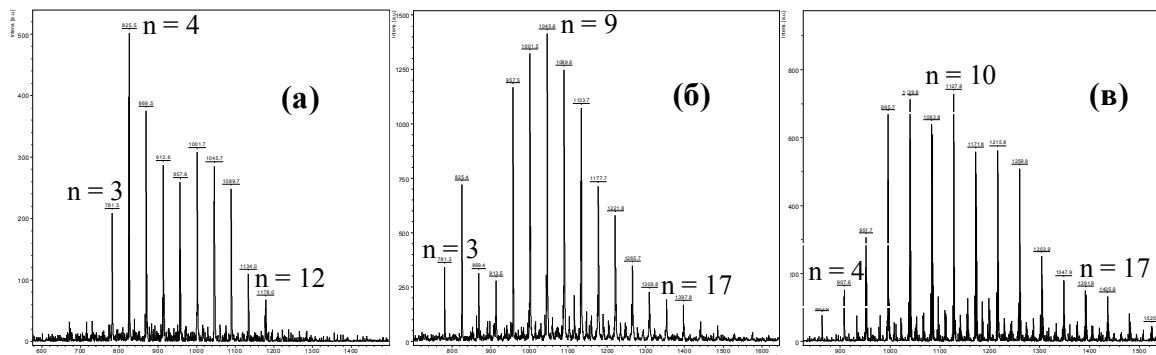
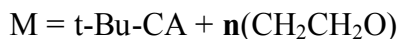


Рис. 8. MALDI масс-спектры реакционных смесей а – в условиях термического нагревания (15 часов), б, в – в условиях микроволнового облучения (3 часа, б – реакция с Cs_2CO_3 , в – с K_2CO_3). Растворитель - ДМФА, соотношение каликсарен 5:этиленкарбонат: основание = 1:25:4.

Данные MALDI масс спектрометрии (Рис. 8б, в) свидетельствуют о том, что при проведении реакции в условиях микроволнового облучения природа катиона основания не оказывает существенного влияния на степень оксиэтилирования. Возможной причиной этого является тот факт, что микроволновое облучение ускоряет данную реакцию, и влияние катиона основания становится не таким заметным.

Таким образом, получены олигоэфир на основе реакции *n*-трет-бутилкаликс[4]арена 5 с этиленкарбонатом в присутствии карбонатов калия и цезия в условиях микроволнового облучения. Установлено, что при проведении реакции *n*-трет-бутилкаликс[4]арена с этиленкарбонатом в условиях микроволнового облучения образуются продукты с большей степенью олигомеризации, чем в условиях термического нагревания, и за более короткое время.

5. Взаимодействие функционализированных *n*-трет-бутил(тия)каликс[4]аренов с 2-замещенными-2-оксазолинами.

Как уже было отмечено выше, попытка провести реакцию *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена с этиленкарбонатом оказалась неудачной. В связи с этим, была поставлена задача найти другой метод синтеза олигомерных производных на основе ТСА.

Хорошо известно, что катионная полимеризация с раскрытием цикла циклических иминоэфиров, наиболее важным из которых является пятичленный 2-оксазолин, представляет собой удобный способ получения поли(2-оксазолин)ов или, точнее, поли(*N*-ацетилэтиленимин)ов. Структурное сходство с полипептидами является причиной того, что полиоксазолины часто рассматривают как псевдопептиды. Эти полимеры нашли широкое применение, начиная от покрытий и заканчивая эмульгаторами. Более того, некоторые полиоксазолины являются водорастворимыми, относительно нетоксичными и биodeградируемыми, что делает их интересными в качестве биоматериалов.

5.1. Синтез *N*-ацетилэтиленимино производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена состава 1:4

Подходящими инициаторами для полимеризации оксазолинов, проходящей обычно в растворе ацетонитрила, иногда дихлорметана, являются электрофилы: кислоты Льюиса, сильные протонные кислоты и их эфиры, бензил и алкил галогениды, а также соли оксазолиния.

В связи с этим, необходимо введение соответствующих реакционных центров в тиакаликсареновую платформу. Наиболее доступными соединениями с подходящими функциональными группами являются хлорангидриды кислот на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена (ТСА) в конформации *1,3-альтернат*.

Из-за различной электрофильности исходного хлорангидрида и образующегося оксазолинииевого интермедиата существует возможность остановить реакцию хлорангидридов *n*-трет-бутил-тиакаликс[4]аренов с 2-замещенными-2-оксазолинами на первой стадии – присоединения одной молекулы оксазолина к каждой карбоксильной группе. Продукты реакции тиакаликсарена с оксазолинами состава 1:4 представляют интерес в качестве потенциальных рецепторов и комплексообразователей, молекулярных строительных блоков для образования координационных полимеров, а также синтетических прекурсоров для дальнейших превращений. В связи с этим, а также с целью установления спектральных особенностей, которые необходимы для анализа структуры олигомерных макроциклических производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, была поставлена задача по синтезу продуктов состава 1:4.

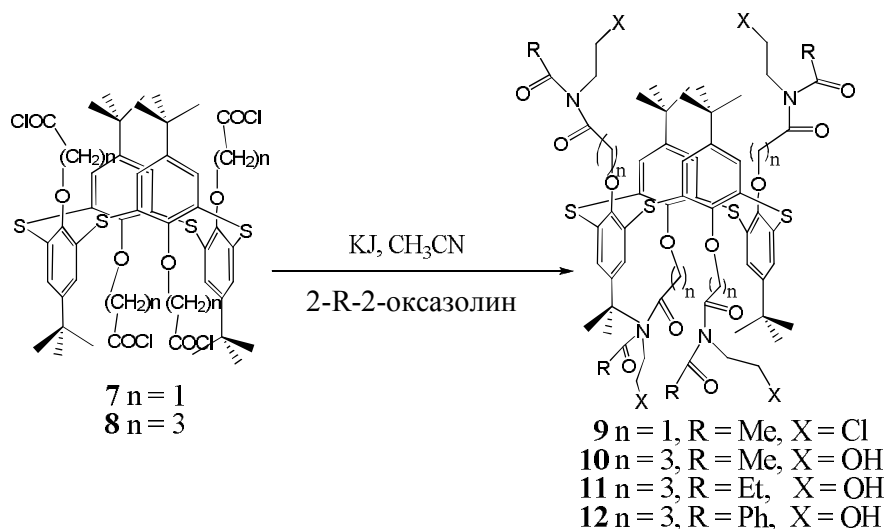


Рис. 9. Синтез *N*-ацетилэтиленимино производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена состава 1:4.

С целью подобрать условия для получения целевого стехиометрического производного **9** состава 1:4 реакция хлорангидрида *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **7** в конформации *1,3-альтернат* с 2-метил-2-оксазолином (Рис. 9) проводилась в различных условиях. А именно, был проварьирован ряд растворителей: хлористый метилен, смесь хлористый метилен/гексан, ацетонитрил, хлороформ, ДМФА, смесь ТГФ/ацетонитрил. Температура проведения реакции варьировалась от 40 до 153⁰С, время – от 0.5 до 3 часов. Данные ЯМР ¹Н спектроскопии свидетельствуют о том, что в данных условиях образуется смесь, как минимум, четырех продуктов (сигналы

протонов *трет*-бутильных групп проявляются в спектре в виде четырех синглетов). По-видимому, это связано со стерическими причинами.

В стереоизомерной форме *1,3-альтернат* в случае короткого спейсера (одна метиленовая группа) близко расположенные *трет*-бутильные заместители создают препятствия для реагирования по $-C(O)Cl$ группам. Об этом свидетельствуют данные полуэмпирического расчета пространственной структуры соединения **7** (рис. 10а) и литературные данные рентгеноструктурного анализа родственных соединений (кислот, эфиров) (рис. 10б). Как видно из рисунка, *t*-Bu- и $-C(O)Cl$ группы пространственно сближены, что может вызвать понижение реакционной способности электрофильных центров.

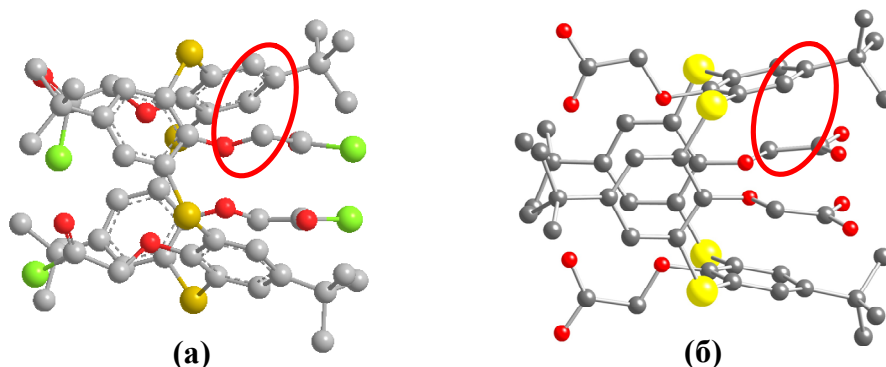


Рис.10. Структура хлорангидрида **7** по данным полуэмпирического расчета (а) и рентгеноструктурный анализ соответствующей кислоты (б).

Для проверки справедливости данного предположения была проведена реакция хлорангидрида **8**, имеющего более длинный спейсер ($n = 3$), с 2-метил-2-оксазолином (Рис. 9) при соотношении реагентов **8**:2-метил-2-оксазолин:йодид калия = 1:5:8. После 3-х часового кипячения в ацетонитриле было получено производное **10** с выходом 43% (после обработки водным раствором тиосульфата натрия для удаления йода). Далее, был расширен круг исследуемых 2-замещенных-2-оксазолинов и проведены аналогичные реакции с 2-этил- и 2-фенил-2-оксазолинами. В результате были получены производные **11** и **12** состава 1:4 с выходами 79% и 20% (после колоночной хроматографии), соответственно. Индивидуальность соединений **10-12** была подтверждена методами ЯМР 1H спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, ТСХ и температурами плавления. ЯМР 1H спектр соединения **11** аналогичен спектру соединения **10** с заменой синглета метильной группы при 2.06 м.д. на триплет и квартет этильной группы при 1.44 и 2.33 м.д., соответственно. Однако, ЯМР 1H спектр соединения **12** заметно отличается от спектров соединений **10** и **11** и является более сложным. Так, в данном спектре протоны *трет*-бутильных групп проявляются в виде трех синглетов с очень близкими величинами химических сдвигов (1.20-1.24 м.д.), ароматические протоны – в виде мультиплета при 7.28-7.55 м.д., а также двух триплетов при 7.77 и 8.01 м.д., метиленовые протоны 4 и 5 – в виде мультиплетов при 1.38 и 2.15 м.д.; метиленовые группы 1-3 каликсаренового «спейсера» проявляются в спектре в виде трех мультиплетов при 3.60-4.40 м.д.. Такой сложный ЯМР 1H спектр (по сравнению со спектрами соединений **10** и **11**) связан, по-видимому, с процессами агрегации в растворе. Методом динамического светорассеяния в растворе хлористого метилена ($C(12) = 0,01$ М) было показано, что, в данных условиях образуются агрегаты со средним диаметром 56 нм. Следует отметить, что соединения **10** и **11** с метильным и этильным заместителями, соответственно, не проявляют агрегационных свойств в аналогичных условиях.

5.2. Синтез олигомерных *N*-ацетилэтиленимино производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена

Следующим шагом данного исследования стало изучение реакций хлорангидридов *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов с 2-замещенными-2-оксазолинами с целью получения нового класса амфифильных соединений, содержащих *N*-ацетилэтилениминные фрагменты на нижнем ободе.

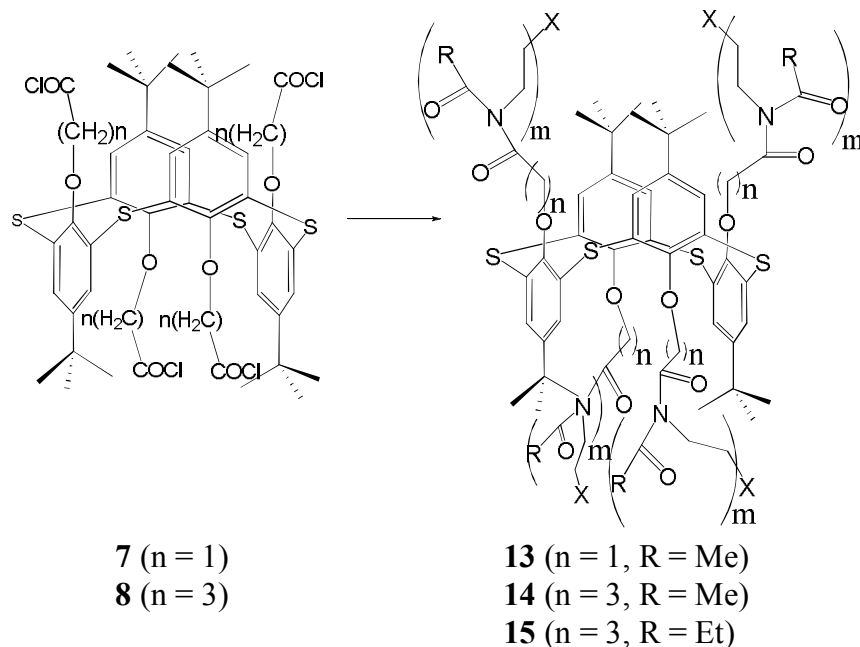


Рис. 11. Схема синтеза олигомерных производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, исходя из соответствующих хлорангидридов.

Синтез олигомеров **13** (Рис. 11) исходя из хлорангидрида **7** с коротким метиленовым спейсером ($n = 1$), проводился в кипящем ацетонитриле в течение трех часов. В качестве со-инициатора использовался КJ. В реакцию были взяты мольные соотношения реагентов **7**:2-метил-2-оксазолин 1:20 и 1:40.

Следует отметить, что химические сдвиги метильных (1.8 м.д.), а также метиленовых протонов 1 и 2 (4.1 м.д. и 3.7 м.д., соответственно) в ЯМР ^1H спектре исходного оксазолина отличаются от таковых в ЯМР ^1H спектре реакционных смесей (2.0-2.1 и 3.1-4.3 м.д., соответственно). Также, при увеличении степени олигомеризации увеличивается растворимость полученных образцов в воде (исходный хлорангидрид **7** в воде не растворяется).

По величинам интегралов пиков в ЯМР ^1H спектрах было рассчитано, сколько, в среднем, этилениминных звеньев приходится на один фенильный фрагмент молекулы каликсарена (m , (Рис. 11)) в полученных олигомерных производных по уравнению:

$$m = \frac{A(\text{Me})}{1.5}$$

здесь $A(\text{Me})$ – интегральная интенсивность метильных протонов этилениминных фрагментов. За единицу при интегрировании принималась интегральная интенсивность фенольных ароматических протонов. Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6.

Число этилениминных фрагментов (m), приходящихся на один фенильный фрагмент в продуктах реакций хлорангидридов ТСА с 2-метил-2-оксазолином.

| № | Хлорангидрид ТСА | Соотношение 7(8):2-метил-2-оксазолин | m |
|---|------------------|---|-----|
| 1 | 7 | 1:20 | 2.5 |
| 2 | 7 | 1:40 | 6.3 |
| 3 | 8 | 1:20 | 3.5 |
| 4 | 8 | 1:40 | 5.6 |

^a по данным ¹H ЯМР спектроскопии

При мольном соотношении реагентов 7:2-метил-2-оксазолин = 1:20 в реакционной смеси наблюдается, в основном, продукт с низкой степенью олигомеризации ($m = 2.5$, Табл. 6, №1). При двукратном увеличении количества оксазолина (соотношение 7:2-метил-2-оксазолин = 1:40) степень олигомеризации увеличивается в 2,5 раза и составляет $m = 6.3$ (Табл.6, №2).

Аналогичное поведение продемонстрировал хлорангидрид **8** с более длинным метиленовым «спейсером» ($n = 3$). Для взаимодействия хлорангидрида **8** с 2-метил-2-оксазолином были выбраны те же условия, что и для реакции с хлорангидридом **7**. При проведении реакции при соотношении 8:2-метил-2-оксазолин = 1:20 в реакционной смеси наблюдается продукт с невысокой степенью олигомеризации ($m = 3.5$, Табл. 6, №3). При соотношении 8:2-метил-2-оксазолин = 1:40 степень олигомеризации увеличивается лишь в незначительной степени ($m = 5.6$, Табл. 6, №4).

Следовательно, можно сделать вывод о том, что, в данном случае, увеличение длины метиленового спейсера при переходе от хлорангидрида **7** к хлорангидриду **8** не приводит к увеличению степени олигомеризации.

Для взаимодействия соединения **8** с 2-этил-2-оксазолином были выбраны следующие условия: кипящий ацетонитрил, КJ, 3 часа, соотношения реагентов 8:2-этил-2-оксазолин = 1:20. Аналогично реакции с 2-метил-2-оксазолином, по величинам интегралов пиков в ЯМР ¹H спектре было рассчитано, сколько, в среднем, этилениминных фрагментов приходится на один фенильный фрагмент молекулы каликсарена (m , (Рис. 10)) в полученных олигомерных производных. Рассчитанная таким образом величина составила $m \sim 5$. Т.е., можно сделать вывод о том, что, в данном случае, степень олигомеризации соответствует взятому избытку 2-этил-2-оксазолина.

Таким образом, была изучена реакция ряда хлорангидридов *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена с 2-замещенными-2-оксазолинами. Показано, что наилучший синтетический результат достигается при реакции хлорангидрида ТСА с длинным метиленовым «спейсером» **8** с 2-этил-2-оксазолином.

6. Изучение поверхностно-активных и агрегационных свойств полученных этиленоксид-этиленкарбонатных олигомеров.

Методом тензиометрии и динамического рассеяния света было изучено поверхностно-активное и агрегационное поведение образцов **4** в водных растворах с концентрацией 0.01 М.

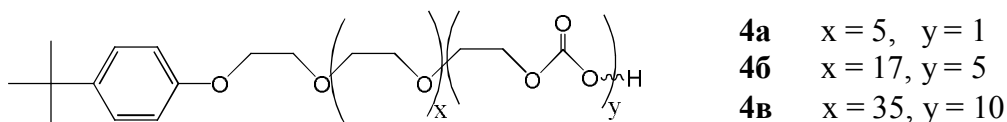


Таблица 7.

Величины ККМ олигомерных образцов **4** и Тритона X-100.

| Олигомерный образец | 4a | 4б | 4в | Тритон X-100 |
|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------------|
| ККМ, мМ | 8 | 0.34 | 0.74 | 0.28 |
| Размер частиц (D_h), нм | - | 8 нм | 3-5 нм | - |

Из представленных в таблице 7 данных видно, что полученные олигомерные образцы являются ПАВ с ККМ, сравнимой с ККМ Тритона X-100. Причем, как и следовало ожидать, с увеличением длины полиэтиленоксидной-полиэтиленкарбонатной цепи в образцах **4** от $(x+y) = 6$ до $x+y = 22$, ККМ уменьшается от 8 мМ до 0.34 мМ, соответственно. Однако, с увеличением длины полиэтиленоксидной-полиэтиленкарбонатной цепи от $(x+y) = 22$ до $(x+y) = 45$ ККМ практически не изменяется.

Образец **4a** с $(x+y) = 6$ не демонстрирует существенных агрегационных свойств. При увеличении длины полиэтиленоксидной-полиэтиленкарбонатной цепи до $(x+y) = 22$ наблюдается агрегация с размером частиц 8 нм. Также, как и в случае изучения поверхностного натяжения, увеличение длины полиэтиленоксидной-полиэтиленкарбонатной цепи от $(x+y) = 22$ до $(x+y) = 45$ не приводит к существенному изменению агрегационных свойств.

Таким образом, полученные нами олигомерные образцы являются новыми ПАВ. Причем, следует отметить, что, в отличие от таких ПАВ, как Тритон X-100, полученные нами вещества являются биodeградируемыми вследствие наличия в их составе этиленкарбонатных фрагментов.

7. Новые калибранты для MALDI масс-спектрометрии.

Благодаря таким способам ионизации, как ионизация электрораспылением (ESI) или лазерная десорбция/ионизация из матрицы (MALDI), масс-спектрометрия стала незаменимым инструментом для биохимических исследований. Тем не менее, за исключением пептидных калибрантов, у которых молекулярные ионы охватывают относительно широкий диапазон масс, поиск наиболее эффективного калибранта для масс-спектрометрии MALDI и ESI является актуальной задачей, особенно в случае использования масс-спектрометров высокого разрешения.

Масс-спектрометрические исследования полученного нами олигомерного производного **13** на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена показали, что данное соединение образует информативные ряды ионов как в положительном, так и в отрицательном режимах регистрации ионов.

Таким образом, полученные нами олигомерные производные на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена можно использовать в качестве новых калибрантов для масс-спектрометрии, причем, как в положительном так и в отрицательном режимах регистрации ионов.

Основные результаты и выводы:

1. Установлено, что взаимодействие этиленкарбоната с *n*-трет-бутилфенолом и *n*-трет-бутилкаликс[4]ареном в условиях термического нагревания приводит к образованию полиоксиэтильных производных, тогда как при использовании микроволнового облучения образуются новые олигомерные структуры, содержащие в своем составе карбонатные фрагменты.
2. Выявлены закономерности влияния размера катиона, соотношения реагентов на степень олигомеризации и соотношение этиленоксидных и этиленкарбонатных звеньев в продуктах реакции, проводимой при микроволновом облучении.
3. Впервые установлены продукты взаимодействия хлорангидридов каликсарен-карбоновых кислот с 2-R-замещенными оксазолинами:
 - при стехиометрическом соотношении реагентов каликсарен:оксазолин = 1:4 были получены тетра-*N*-ацетилэтиленимино производные каликсаренов, представляющие собой новый тип рецепторных молекул на каликсареновой платформе;
 - при избытке оксазолина образуются олигомерные продукты, степень полимеризации которых зависит от структуры оксазолина, растворителя, соотношения реагентов, длины метиленового спейсера в каликсарен-карбоновых кислотах.
4. Показан супрамолекулярный катализ нуклеофильного замещения *N*-ацетилэтилениминовых производных (тия)каликс[4]аренов, выражающийся в быстро протекающем превращении 2-хлорэтильных групп в 2-гидроксиэтильные под действием молекул воды.
5. Показано, что введение этиленкарбонатных звеньев в гидрофильную часть классических этиленоксидных амфифилов практически не изменяет величины критической концентрации мицеллообразования (ККМ).
6. Установлено, что полученные олигомерные *N*-ацетилэтиленимино производные каликсаренов могут служить калибрантами для масс-спектрометрии как в положительной, так и в отрицательной областях ионизации.

Основное содержание работы изложено в публикациях:

1. Клешнина С.Р. Синтез амфифильных соединений на основе *n*-трет-бутилфенола и *n*-трет-бутилкаликс[4]арена. / С.Р. Клешнина, Л. Нгуен Фи, И.Х. Ризванов, С.Е. Соловьева, И.С. Антипин, А.И. Коновалов // Бутлеровские сообщения – 2012. – Т. 32. - №12. – С.19-25.
2. Клешнина С.Р. Исследование взаимодействия этиленкарбоната и п-трет-бутилфенола в условиях микроволнового облучения. / С.Р. Клешнина, Л. Нгуен Фи, С.Е. Соловьева, И.С. Антипин // Бутлеровские сообщения – 2013. – Т. 36. - №10. – С.160-163.
3. Нгуен Л.Ф. Синтез амфифильных соединений на основе каликсаренов / Л. Нгуен Фи, С.Р. Клешнина, И.Х. Ризванов, С.Е. Соловьева, И.С. Антипин, А.И. Коновалов // Всероссийская молодежная конференция «Химия поверхности и нанотехнология» (10-11 октября 2012 г.), Казань: Сборник материалов, 2012.- С.50.
4. Клешнина С.Р. Реакции п-трет-бутилфенола и п-трет-бутилкаликс[4]арена с этиленкарбонатом в условиях обычного нагревания и микроволнового облучения / С.Р. Клешнина, Л. Нгуен Фи, И.Х. Ризванов, С.Е. Соловьева, И.С. Антипин, А.И. Коновалов // Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013» (17-21 июня 2013 г.), Санкт-Петербург (пос. Репино), 2013. - С. 134.

5. Antipin I.S. Supramolecular systems on the basis of (thia)calixarenes / I.S. Antipin, S.E. Solovieva, S.R. Kleshnina, Long Nguen Fi, A.I. Konovalov // XX Всероссийская конференция «Структура и динамика молекулярных систем» и 11-я Международная школа молодых ученых «Синтез, структура и динамика молекулярных систем» (24-29 июня 2013 г.), Яльчик: Сборник тезисов и сообщений, 2013. - С. 128.
6. Клешнина С.Р. Синтез новых олигомерных производных реакцией п-трет-бутилфенола с этиленкарбонатом в условиях микроволнового облучения / С.Р. Клешнина, Л. Нгуен Фи, И.Х. Ризванов, С.Е. Соловьева, И.С. Антипин, А.И. Коновалов // XI международной конференции по химии и физикохимии олигомеров «Олигомеры-2013», (9-14 сентября 2013 г.), Ярославль, 2013. - Т. 2, С. 61.